

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
31 décembre 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/000834 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 405/04, 405/14, A61K 31/4709, A61P 35/00Lilas (FR). KALOUN, El Bachir [FR/FR]; 43, avenue
de la Belle Eaumière, FR-95800 Cergy Saint Christophe
(FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001849(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2003 (18.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/07536 19 juin 2002 (19.06.2002) FR(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

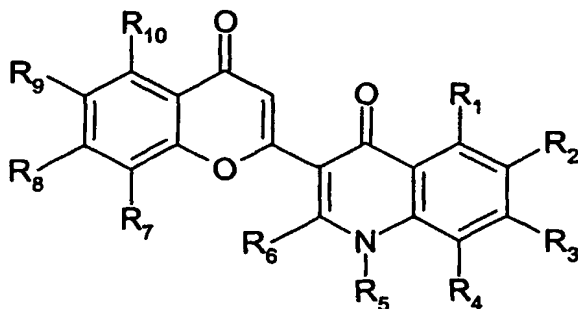
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BRION,
Jean-Daniel [FR/FR]; 76, rue du Château, FR-95320 Saint
Leu le Fôret (FR). ISRAEL, Lucien [FR/FR]; 36, rue du
Mont Thabor, FR-75001 Paris (FR). LE RIDANT, Alain
[FR/FR]; 47-47 bis, boulevard du Commandant Charcot,
FR-92200 Neuilly sur Seine (FR). HARPEY, Catherine
[FR/FR]; 135, rue du Ranelagh, FR-75016 Paris (FR).
RABHI, Chérif [FR/FR]; 163, rue de Paris, FR-93260 Les

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 3-(4-OXO-4H-CHROMEN-2-YL)-(1H)-QUINOLINE-4-ONE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING
SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 3-(4-OXO-4H-CHROMEN-2-YL)-(1H)-QUINOLEIN-4-ONES, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns a
compound of formula (I), wherein: R₁, R₂, R₃, R₄,
R₆, R₈, R₉ and R₁₀, identical or different, represent
each a group selected among hydrogen, hydroxy,
alkoxy, alkyl, arylalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy
and OR' wherein R' represents an ionized or
ionizable group; R₅ represents a group selected
among alkyl, aryl and heteroaryl; R₇ represents
a group selected among hydrogen, hydroxy,
alkoxy, alkyl and cycloalkyl, or R₇ represents a
nitrogenous or oxygen-containing heterocycle, its
optical isomers, if any, its hydrates, its solvates and
its addition salts to a pharmaceutically acceptable
acid.(57) Abrégé : Composé de Formule (I) dans laquelle : R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent
chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy, alkyle, arylalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy et OR' dans lequel R'
représente un groupement ionisé ou ionisable, R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle, aryle et hétéroaryle, R₇ représente un
groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy, alkyle et cycloalkyle, ou bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,
ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ses hydrates, ses solvates ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement
acceptable.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**NOUVEAUX DERIVES DE
3-(4-OXO-4H-CHROMEN-2-YL)-(1H)-QUINOLEIN-4-ONES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromén-2-yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'anti-cancéreux.

- 5 Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés.

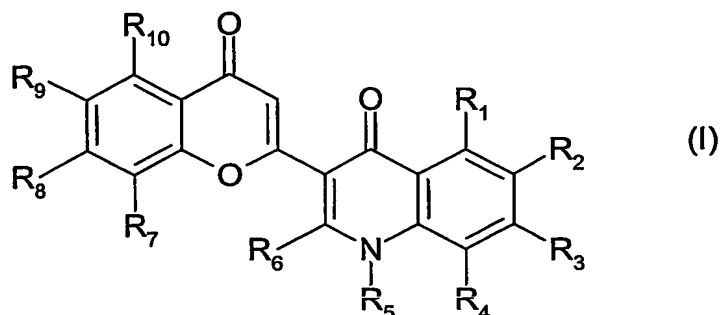
Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes.

- 10 Ils ont, d'une part, un effet pro-apoptotique, une efficacité indépendante de l'expression de p53, pRb et Bcl-2 et un effet anti-angiogénique marqué, et d'autre part, une synergie avec l'action d'un grand nombre d'agents thérapeutiques cytostatiques sans qu'existe aucune hématotoxicité additionnelle ni d'une façon générale des manifestations d'intolérance.

- 15 Ces propriétés font des composés de l'invention à la fois des adjuvants très efficaces et bien tolérés des chimiothérapies, et des agents susceptibles de maintenir et prolonger les effets de ces chimiothérapies lorsqu'elles sont suspendues pour différentes raisons d'intolérance, fin de cure, suspension en raison d'une chirurgie, etc.

- 20 De par leurs propriétés, les composés de l'invention peuvent être associés avantageusement à l'ensemble des traitements cytotoxiques actuellement en usage, mais aussi aux radiothérapies, dont ils n'augmentent pas la toxicité, et aux diverses hormonothérapies à visée anticancéreuses (sein et prostate).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_8, R_9$ et R_{10} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et OR' dans lequel R' représente un groupement ionisé ou ionisable tel que, par exemple, un groupement phosphate $-PO(OH)_2$, sulfate $-SO_3H$, carboxyalkylcarbonyle dans lequel le groupement alkyle est (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, dialkylaminoalkylcarbonyle dans lequel chacun des groupements alkyle est (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou carboxyalkylaminocarbonyle, dans lequel le groupement alkyle est (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_5 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
- R_7 représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C_3-C_7), ou bien R_7 représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que leurs hydrates et leurs solvates.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

5 Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphthyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement
10 par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou alkylènedioxy (C_1-C_2).

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène,
15 azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi
20 les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrimidinyle.

Par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs
25 groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pipéridyle et tétrahydropyridyle éventuellement substitués.

Par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un groupement aryle.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₇ représente un atome d'hydrogène.

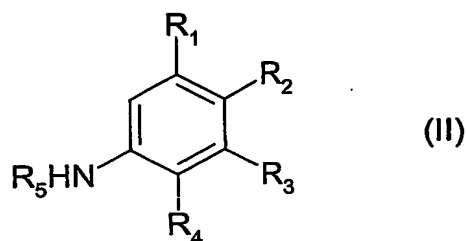
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₇ représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R₅ représente un groupement phényle et R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

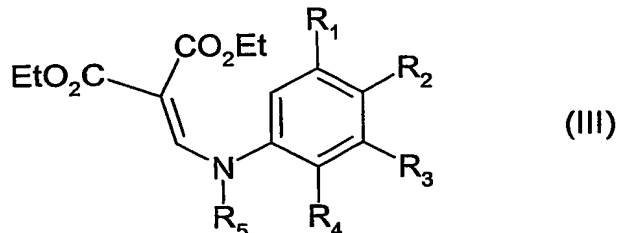
- la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one,
- la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one,
- la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one,
- et la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.

L'invention s'étend également à un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



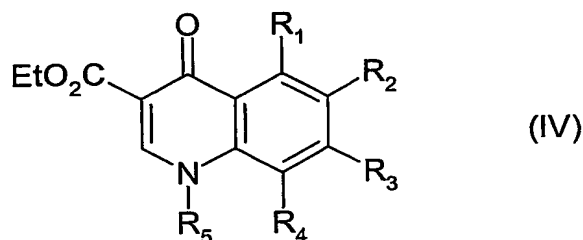
dans lequel R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis dans la formule (I),

5 avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



dans lequel R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

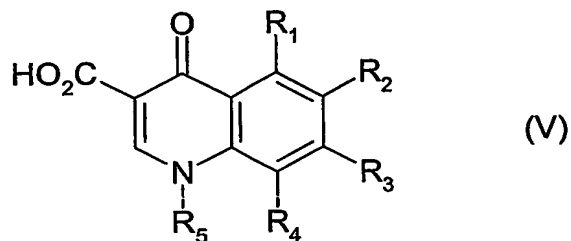
10 que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



-6-

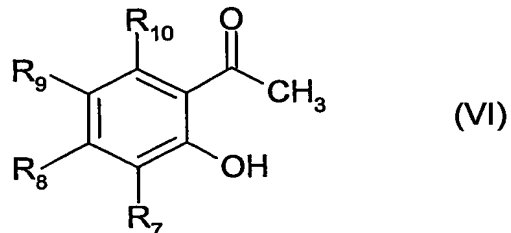
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



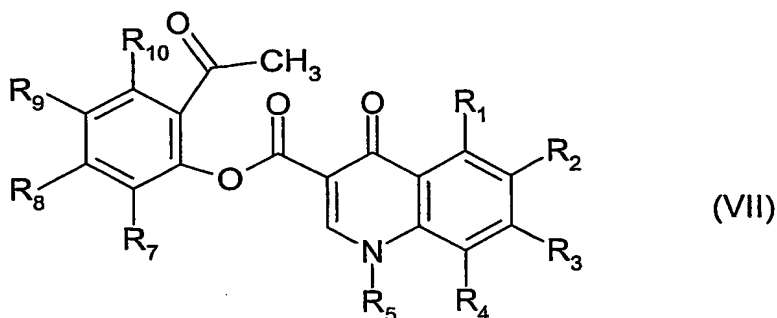
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

- 5 que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



dans lequel R_7 , R_8 , R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

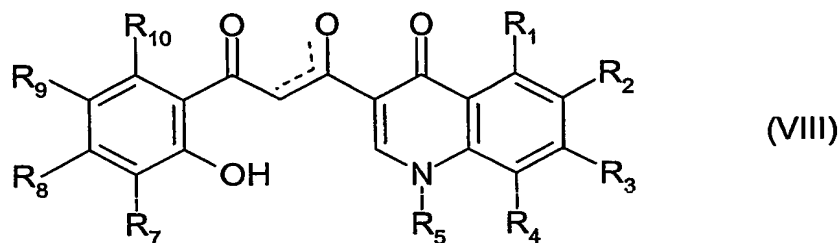
pour conduire au composé de formule (VII) :




-7-

dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

5 et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et
10 que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement hydroxy, peuvent également être obtenus par clivage des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un
15 groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement alkoxy-carbonyl-alkoxy, arylalkoxy ou OR' , peuvent également être obtenus à partir des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un groupement hydroxy.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes, qui les rendent utiles dans le traitement des cancers.

Parmi les types de cancer que les composés de la présente invention peuvent traiter, on peut citer à titre non limitatif les adénocarcinomes, carcinomes, sarcomes, gliomes et leucémies.

Ils peuvent également être utilisés en association thérapeutique avec un autre anticancéreux tel que, par exemple, le paclitaxel, le tamoxifène et ses dérivés, le cisplatine et ses analogues, l'irinotécan et ses métabolites, les divers alkylants dont le chef de file est le cyclophosphamide, l'étoposide, les vincaalcaloïdes, la doxorubicine et autres anthracyclines, les nitrosourées.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

EXEMPLE 1 : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

5 Stade A : *N-N-diphénylaminométhylènemalonate de diéthyle* :

A 10 mmoles de diphénylamine sont ajoutées 10 mmoles d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, puis le mélange est porté à 140-150 °C pendant 5 h. Après retour à température ambiante, le solide formé est rincé avec 100 mL d'éther diéthylique et recristallisé dans l'hexane pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide brun.

10 Point de fusion : 146-148 °C.

SM (IE, m/z) : 339,9 (M^+).

Stade B : *4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle* :

15 A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 13,3 g d'acide polyphosphorique. Le mélange (qui devient progressivement liquide) est ensuite porté à 150-160 °C pendant 45 min, puis refroidi à 90 °C. Après hydrolyse, le milieu est neutralisé à l'aide d'une solution de NaOH à 10 % pour conduire après isolement au produit attendu.

IR (lames NaCl, cm^{-1}) : 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1610 ($\nu\text{C=C}$), 1645 ($\nu\text{C=O}$), 690 ($\nu\text{C-Har}$).

SM (IE, m/z) : 293,3 (M^+).

Stade C : *Acide 4-oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique* :

20 A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le méthanol sont ajoutés 38 mL d'une solution de NaOH 2M. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux du méthanol pendant 10 h, puis le solvant est éliminé sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau, puis le mélange est neutralisé par une solution de HCl 4M. Le solide gris obtenu est lavé à l'eau, puis séché pour conduire au produit attendu.

25 Point de fusion : 210-213 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3320 (νOH acide), 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1610 ($\nu\text{C=C}$), 1645 ($\nu\text{C=O}$),
690 ($\nu\text{C-Har}$).

SM (IE, m/z) : 265,3 (M^+).

Stade D : 4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate de (2-acétyl-5-méthoxy)phényle:

A 20 mmoles de chlorure de thionyle en solution dans le dichloroéthane, sont ajoutés, sous agitation, 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 2 h, puis concentré sous vide et l'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation sous vide avec entraînement à plusieurs reprises par du dichloroéthane.

Le chlorure d'acide ainsi obtenu (solide blanc) est ajouté par petites fractions à 6,7 mmoles de 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone commerciale en solution dans la pyridine. Après 12h d'agitation sous atmosphère inerte à température ambiante, le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 137-139 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 2865 (νCH de OCH_3), 1740 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1590-1575 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 413,4 (M^+).

Stade E : 3-[3-(2-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-1,3-dioxoprop-1-yl]-1H-1-phényl-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Sous atmosphère inerte et à température ambiante, 12 mmoles de *tert*-butylate de potassium sont ajoutées lentement à 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans un mélange de diméthylformamide et de tétrahydrofurane (35/75). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h, puis versé sur une solution de 55 mL d'eau à 0°C contenant 1,3 mL d'acide chlorhydrique à 10 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau, puis séché. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur

colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un mélange céto-énolique.

Point de fusion : 228-230 °C.

Stade F : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 25 mL d'acide acétique glacial sont ajoutés lentement 25 mL d'une solution d'acide acétique contenant 20% d'acide sulfurique. Il se forme un précipité jaune. Après 2h30 à température ambiante, le mélange est versé sur de l'eau glacée (4°C). L'insoluble est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 297 °C.

IR (cm^{-1}) : 2825 (νOCH_3), 1750 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,63	4,63	3,39
Trouvé	72,46	4,57	3,27

EXEMPLE 2 : 3-(7-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-quinoléin-4-one :

A 500 mmoles de phénol en solution dans 214 mL d'acide iodhydrique (solution aqueuse à 57 %) sont ajoutées, sous agitation, sous atmosphère inerte, et à l'abri de la lumière, 10 mmoles du composé de l'exemple 1. Le mélange réactionnel hétérogène est ensuite porté à 160°C pendant 15h. La solution, initialement jaune, vire à l'orange. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur de la glace, et le précipité obtenu est rincé avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique afin d'éliminer le phénol résiduel, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 295-300 °C (acétone)

IR (cm^{-1}) : 3280 (νOH), 1770 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
5	Calculé :	72,17	4,29	3,51
	Trouvé :	72,37	4,37	3,55

EXEMPLE 3 : 3-(6-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-5-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 265°C.

IR (cm^{-1}) : 2830 (νOCH_3), 1740 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M^+).

15 Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39
	Trouvé :	72,74	4,46	3,36

20 **EXEMPLE 4 : 3-(5-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-6-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 271°C.

25 IR (cm^{-1}) : 2830 (νOCH_3), 1744 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39

-13-

Trouvé : 72,46 4,57 3,27

EXEMPLE 5 : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 2,4-Diméthoxy-6-hydroxyacétophénone :

5 A 10 mmoles de phloroacétophénone monohydratée en solution dans l'acétone sont ajoutées, en une seule fois, 14,5 mmoles de K_2CO_3 . Sous atmosphère inerte, 20 mmoles de sulfate de diméthyle sont ensuite additionnées sur une période de 30 min et le mélange réactionnel est porté au reflux de l'acétone pendant 12 h. Après retour à température ambiante, le mélange est versé sur de l'eau pour conduire à une suspension blanche qui est
10 alors filtrée. La poudre blanche obtenue est lavée, puis recristallisée dans du méthanol pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 80-81°C (méthanol).

Stade B : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 282°C.

IR (cm^{-1}) : 2825 (νOCH_3), 1744 ($\nu C=O$), 1655 ($\nu C=O$), 1570-1590 ($\nu C=C$).

20 SM (Electrospray, m/z) : 425,45 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,42	4,77	3,16
Trouvé :	70,33	4,76	3,26

EXEMPLE 6 : 3-(5-Hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 4.

5 Point de fusion : >300 °C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3200 (νOH), 1770 (νC=O), 1635 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
10	Calculé :	72,17	4,29	3,51
	Trouvé :	72,33	4,40	3,65

EXEMPLE 7 : 3-(5-Hydroxy-7-méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

15 A 10 mmoles du composé de l'exemple 5 en suspension dans le dichlorométhane sont ajoutées pendant 15 min, sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière, 11 mmoles de BBr₃ (en solution 1M dans le dichlorométhane), entraînant la formation d'un précipité jaune. Le mélange réactionnel est fortement agité à température ambiante pendant 6 heures, puis refroidi à 0°C. De l'éthanol est alors ajouté et la solution est concentrée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite versé sur une solution hydro-alcoolique (50 %), puis le milieu est vigoureusement agité pendant 10 minutes. Le précipité obtenu est filtré et rincé avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

Point de fusion : 295-296°C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

25 SM (Electrospray, m/z) : 411,41 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,99	4,16	3,40

Trouvé : 72,70 4,10 3,45

EXEMPLE 8 : 3-(4-Oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par l'acétophénone.

5 Point de fusion : 327-328°C.

SM (Electrospray, m/z) : 365,4 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	78,89	4,14	3,83
10 Trouvé :	78,60	4,10	3,60

EXEMPLE 9 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 4-(2,4-Diméthoxy-6-hydroxy-5-méthylcarbonylphényl)-1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine:

15 A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial, sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11,5 mmoles de 1-méthylpipéridin-4-one. Lorsque l'addition est terminée, on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 h 40, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100°C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par
20 distillation sous vide, puis l'huile résiduelle reprise de l'eau et extraite à l'éther diéthylique. La phase aqueuse est rendue basique par addition d'une solution de NaOH à 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 143-144°C.

25 IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2843 (νOCH_3), 1680 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$).

SM (IE, m/z) : 291 (M^+).

Stade B : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 248-250°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2835 (νOCH₃), 1755 (νC=O), 1675 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 520,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	73,28	5,10	5,22
Trouvé :	73,83	5,42	5,38

EXEMPLE 10 : 3-(5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 5.

Point de fusion : 365-368°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 397,4 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,54	3,80	3,52
Trouvé :	72,20	4,01	3,33

EXEMPLE 11 : [2-(4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-3-yl)-4H-1-benzopyran-7-yloxy]acétate d'éthyle :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 2 en suspension dans l'acétone sont ajoutées lentement 20 mmoles de carbonate de potassium, puis 20 mmoles de bromoacétate

d'éthyle. Le mélange est porté au reflux du solvant pendant 2 h 30, puis, après retour à température ambiante, versé sur de l'eau. L'insoluble obtenu est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 330°C.

5 IR (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1680 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 467,48 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	71,94	4,53	3,00
10 Trouvé :	71,70	4,77	3,40

EXEMPLE 12 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : N-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, en remplaçant la diphenylamine par l'aniline.

Point de fusion : 46-48°C (hexane).

SM (IE, m/z) : 263 (M⁺).

Stade B : N-Méthyl-N-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle :

20 A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées, lentement (par petites portions) et sous atmosphère inerte, 12 mmoles de NaH à 95 %, puis, au goutte à goutte, 30 mmoles d'iodométhane. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère inerte, pendant 12 h. 1 mL de méthanol est ajouté pour neutraliser l'excès d'hydru de sodium. La solution est ensuite concentrée sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle
25 obtenue. Après extraction par le dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile incolore.

SM (IE, m/z) : 276 (M^+).

Stade C : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B à F de l'exemple 1 en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 1 par le composé obtenu au stade B précédent, et en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A de l'exemple 9.

Point de fusion : 289-291°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 458,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,73	5,72	6,11
Trouvé :	70,25	5,48	5,78

EXEMPLE 13 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 1-(4-Fluorobenzyl)pipéridin-4-one :

A 10 mmoles de chlorhydrate de pipéridin-4-one monohydratée et 20 mmoles de triéthylamine en solution dans le dichlorométhane sont additionnées lentement 10 mmoles de chlorure de 4-fluorobenzyle, puis le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 h sous forte agitation. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée, puis, une fois décantée, la phase organique est séchée, filtrée et concentrée sous vide pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile orange.

SM (IE, m/z) : 207,2 (M^+).

Stade B : 4-(3-Acétyl-4,6-diméthoxy-2-hydroxyphényl)-1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridine :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11 mmoles du composé obtenu au stade A précédent. Lorsque l'addition est terminée, un courant d'acide chlorhydrique traverse la solution pendant 2 h, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100 °C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par distillation sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle obtenue. Après extraction par l'éther diéthylique, la phase aqueuse est rendue basique par une solution de NaOH à 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans un mélange éther / acétate d'éthyle (90/10) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 147-150°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2871 (νCH de OCH_3), 1633 ($\nu C=O$), 1655 ($\nu C=C$), 1350-1100 ($\nu C-F$).

SM (IE, m/z) : 385,4 (M^+).

Stade C : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade B précédent.

Point de fusion : 218-219°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu C=O$), 1655 ($\nu C=O$), 1570-1590 ($\nu C=C$).

SM (Electrospray, m/z) : 614,66 (M^+).

EXEMPLE 14 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

10 mmoles du composé de l'exemple 9 sont dispersées dans du chlorure de pyridinium, puis le mélange est porté à 180°C, en tube scellé, pendant 12 heures. Refroidi à 100°C, le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau et le pH est ajusté à 7-8 à l'aide d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (le pH est initialement de 1). L'insoluble est séparé par filtration et rincé par de l'eau pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : >250°C.

IR (cm⁻¹) : 3330 (νOH), 1785 (νC=O), 1665 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 492,5 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,94	5,12	5,87
Trouvé :	73,16	4,91	5,69

EXEMPLE 15 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la 1-benzylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2830 (νCH de OCH₃), 1765 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 596,9 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	76,49	5,41	4,69
Trouvé :	76,06	5,03	4,93

EXEMPLE 16 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 15.

5 Point de fusion : 230-231°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3340 (νOH), 1752 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 568,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 Calculé :	76,04	4,96	4,93
Trouvé :	76,39	5,41	5,22

EXEMPLE 17 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 13.

Point de fusion : 197-198°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3245 (νOH), 1775 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 586,6 (M⁺).

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	73,71	4,64	4,78
Trouvé :	73,20	4,28	4,34

EXEMPLE 18 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-méthoxybenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par le chlorure de 4-méthoxybenzyle.

Point de fusion : 232-235°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2845 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 626,7 (M⁺).

EXEMPLE 19 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 18 en suspension dans l'acide acétique glacial sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 0,9 mg (10 % en masse) de Pd/C. Le mélange réactionnel est porté à 70°C et agité sous atmosphère d'hydrogène à la pression atmosphérique pendant 5 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite, puis lavé avec du méthanol. Les solvants sont éliminés par distillation sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau dont le pH est ajusté à 8-9. L'extraction par le mélange CH₂Cl₂ / MeOH (90/10) conduit au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 251-253°C (éther diéthylique / acétone).

IR (cm⁻¹) : 3387 (νN-H), 2880 (νOCH₃), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 506,5 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	73,50	5,17	5,53
Trouvé :	73,12	5,58	4,98

EXEMPLE 20 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-isopropyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la N-isopropylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2850 (νOCH₃), 1755 (νC=O), 1650 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 548,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	74,43	5,88	5,11
Trouvé :	73,78	5,23	5,78

EXEMPLE 21 : 3-[7-(4-Bromobenzyloxy)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 11 à partir du composé de l'exemple 2, en remplaçant le bromoacétate d'éthyle par le chlorure de 4-bromobenzyle.

IR (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 549,4 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	67,65	3,66	2,54
Trouvé :	66,95	4,21	2,44

EXEMPLE 22 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13, en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine.

EXEMPLE 23 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2, à partir du composé

5 de l'exemple 22.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 24 : Étude *in vitro* de la cytotoxicité propre des dérivés de l'invention

Onze lignées cellulaires provenant de cancers de différentes origines et localisations (poumon, sein, prostate, colon, sang, vessie, peau, ovaire, cerveau) sont maintenues en culture pour étudier les différents composés, en comparaison à la substance de référence.

Ces cellules sont incubées pendant 96 heures avec différentes concentrations des dérivés de l'invention.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée par le test au MTT [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] tel que décrit par Carmichael dans Cancer Res. - 1987 ; 47 (4) : 936-942.

Cette activité est exprimée en IC₅₀, c'est-à-dire en concentration qui inhibe de 50 % la prolifération des cellules tumorales.

Dans ce modèle, les dérivés de l'invention possèdent une activité cytotoxique propre, sur une ou plusieurs lignées de cellules tumorales.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 9 présente une activité cytotoxique sur 8 des 11 lignées testées (IC₅₀ comprise entre 2 et 10 µM suivant la lignée cellulaire utilisée).

Le composé de l'exemple 14 présente, lui, une IC₅₀ comprise entre 0,05 et 0,25 µM, sur 5 des 11 lignées testées.

EXEMPLE 25 : Effet synergique des dérivés de l'invention en combinaison avec des anticancéreux connus *in vitro*

Trois lignées cellulaires sensibles à trois anticancéreux sont utilisées : des cellules de cancer du sein en association au traitement par le tamoxifène (TXL), des cellules de cancer

du poumon en association au traitement par le cisplatine (CDDP), des cellules de cancer du colon en association au traitement par le SN38, métabolite du CPT-11 (irinotécan).

Les cellules tumorales sont incubées pendant 96 heures avec cinq concentrations différentes de chacun des dérivés de l'invention et cinq concentrations de chacun des anticancéreux en association.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée le test au MTT cité à l'exemple 24.

L'analyse des données est réalisée selon la méthode de Chou et Talabay, publiée dans Trends Pharmaceutical Sci. - 1983 ; 4 : 450.

Les dérivés de l'invention montrent un effet synergique avec les différents anticancéreux testés, c'est-à-dire qu'ils renforcent l'activité cytotoxique de l'anticancéreux administré simultanément.

A titre d'exemple, les composés des exemples 14 et 16 montrent un effet synergique, aussi bien avec le paclitaxel qu'avec le cisplatine.

EXEMPLE 26 : Effet apoptotique des dérivés de l'invention

L'apoptose est un mécanisme naturel qui permet à l'organisme humain de se débarrasser de cellules anormales comme les cellules cancéreuses.

L'étude des effets pro-apoptotiques des dérivés de l'invention est réalisée sur une lignée de cancer de la prostate (LN Cap). Les cellules ont été incubées pendant des durées variant de 8 à 96 heures à la concentration de l'IC₅₀.

Le test TUNEL était ensuite pratiqué selon la méthode décrite par Sgonc dans Trends Genetics - 1994 ; 10 : 41.

Les dérivés de l'invention sont capables d'induire une apoptose dont le maximum d'intensité se présente à des temps différents selon les dérivés.

Les dérivés de l'invention diffèrent des substances antérieurement décrites par leur capacité d'induire une apoptose plus précocement. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 induit précocement (8 heures) une apoptose très importante.

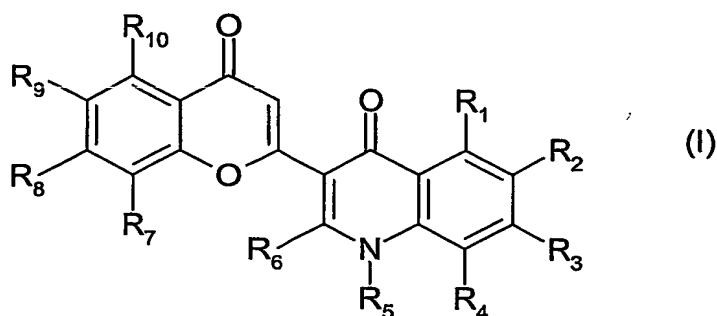
EXEMPLE 27 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 9	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et OR' dans lequel R' représente un groupement ionisé ou ionisable,
- 10 • R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
- R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C₃-C₇), ou
- 15 bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,

ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que ses hydrates et ses solvates,

étant entendu que par groupement aryle, on entend phényle, biphenylyle, naphthyle, ou tétrahydronaphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou

plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou
5 alkylènedioxy (C_1-C_2),

par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un
10 ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7
15 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

et par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de
20 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou
25 deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

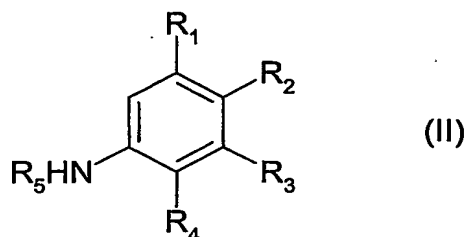
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou

ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxy-carbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 5 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et OR' dans lequel R' représente un groupement choisi parmi phosphate – PO(OH)₂, sulfate –SO₃H, carboxyalkyl-carbonyle dans lequel le groupement alkyle est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, dialkylaminoalkyl-carbonyle dans lequel chacun des groupements alkyle est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et carboxyalkyl-aminocarbonyle, dans lequel le groupement alkyle est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.
- 10
- 15 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 tel que R₅ représente un groupement aryle.
- 20 5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tel que R₇ représente un atome d'hydrogène.
- 25 6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tel que R₇ représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.
7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 tel que R₅ représente un groupement phényle et R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-quinoléin-4-one.

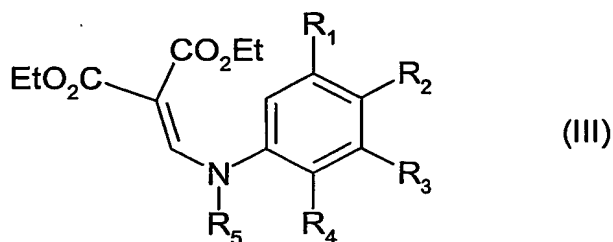
-31-

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



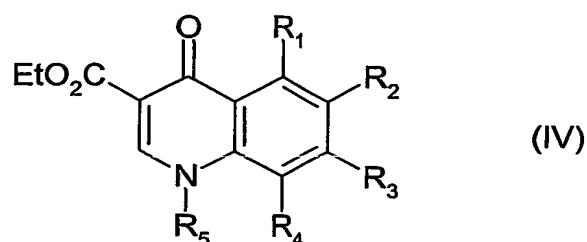
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



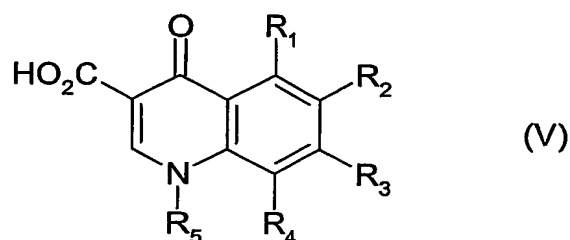
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



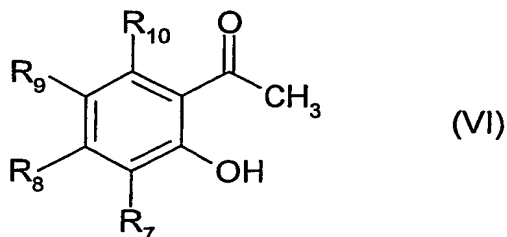
5 dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



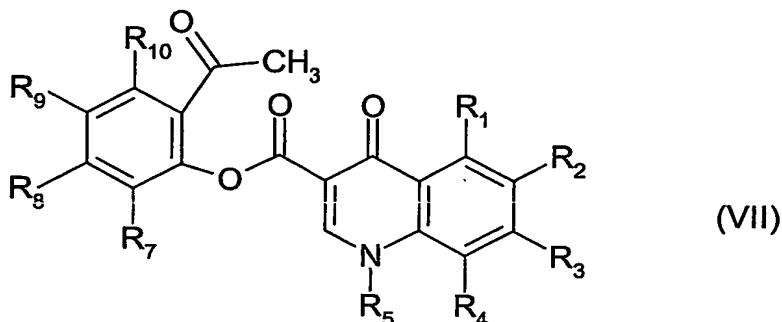
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

10 que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



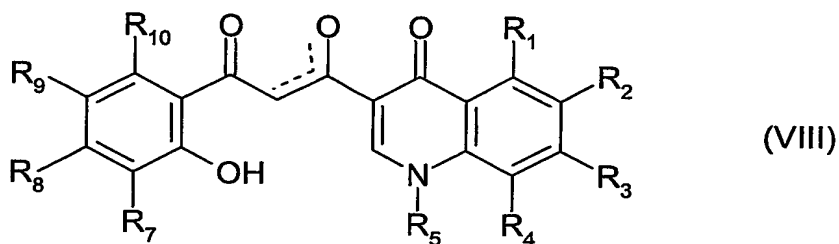
dans lequel R_7 , R_8 , R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :




dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R_{10} sont tels que définis précédemment,

5 que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R_{10} sont tels que définis précédemment,

et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

10 que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 utile en tant que médicament anticancéreux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 03/01849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/04 C07D405/14 A61K31/4709 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 758 649 A (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY) 19 February 1997 (1997-02-19) claims; examples 7,17,19,23-29,32	1,13,14
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 5, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 55705x, page 906; XP002232988 abstract & JP 00 733743 A (KYORIN SEIYAKU) 3 February 1995 (1995-02-03)	1,13,14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2003

Date of mailing of the international search report

06/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT 03/01849

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 758649	A	19-02-1997	AU 684430 B2	11-12-1997
			AU 6197896 A	20-02-1997
			CA 2182932 A1	11-02-1997
			CN 1148593 A	30-04-1997
			EP 0758649 A1	19-02-1997
			JP 9110864 A	28-04-1997
			US 5698575 A	16-12-1997
<hr/>				
JP 0733743	A		NONE	
<hr/>				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PC 03/01849

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D405/04 C07D405/14 A61K31/4709 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 758 649 A (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY) 19 février 1997 (1997-02-19) revendications; exemples 7,17,19,23-29,32 ---	1, 13, 14
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 5, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 55705x, page 906; XP002232988 abrégé & JP 00 733743 A (KYORIN SEIYAKU) 3 février 1995 (1995-02-03) -----	1, 13, 14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PO 03/01849

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 758649	A	19-02-1997	AU 684430 B2 11-12-1997
		AU 6197896 A	20-02-1997
		CA 2182932 A1	11-02-1997
		CN 1148593 A	30-04-1997
		EP 0758649 A1	19-02-1997
		JP 9110864 A	28-04-1997
		US 5698575 A	16-12-1997
JP 0733743	A	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.